

# Diabete: nuove indicazioni dalle linee guida ADA

**Biagio Giordano**

Medico di medicina generale, Brindisi  
AIMEF

*La recente revisione delle linee guida prodotte dall'American Diabetes Association sulla gestione della malattia diabetica ha introdotto diverse novità, soprattutto in ambito diagnostico, con la promozione dell'emoglobina glicosilata (HbA1c) da indice di compenso metabolico a criterio diagnostico*

L'aggiornamento delle linee guida dell'American Diabetes Association (ADA), pubblicate di recente su *Diabetes Care*,<sup>1</sup> non mancherà di suscitare l'interesse, oltre che degli specialisti diabetologi, anche dei medici di famiglia, considerate le novità introdotte soprattutto in ambito diagnostico.

Per decenni, infatti, la diagnosi di diabete mellito si è basata - oltre che sui sintomi - sull'unico criterio del valore della glicemia, a digiuno oppure due ore dopo un carico orale di glucosio.

Già nel 1997, però, in occasione della revisione dei criteri diagnostici della patologia, il primo Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes, esaminati i dati di alcuni studi epidemiologici, sottolineò il rapporto lineare tra presenza e gravità della retinopatia diabetica da una parte e aumento dei valori non soltanto di glicemia, ma anche di emoglobina glicosilata (HbA1c) dall'altra.

L'uso dell'HbA1c non fu tuttavia raccomandato a scopo diagnostico, anche e soprattutto per la mancanza - all'epoca - di un'efficace standardizzazione della metodica di rilevazione della proteina.

Oggi le linee guida dell'ADA, sulla scorta di una recente revisione dei dati della letteratura,<sup>2</sup> raccomandano l'impiego dell'emoglobina glicosilata anche a fini diagnostici - a patto che la metodica utilizzata sia standardizzata e certificata (tabella 1).

Il valore dell'HbA1c che deve essere superato perché si possa formulare la diagnosi di diabete mellito è di 6.5%. In caso di positività, il test - come avviene per la maggior parte dei test diagnostici - dovrebbe essere ripetuto allo scopo di eliminare possibili erro-

ri di laboratorio, salvo che il dato biochimico non sia supportato dalla classica sintomatologia da iperglicemia. L'interesse per le proteine glicate, il cui studio prese l'avvio nel 1958 dalle ricerche di Allen,<sup>3</sup> il primo a identificarle in quanto a rapida migrazione, cominciò a crescere già nel 1975 quando Koenig et al.<sup>4</sup> dimostrarono che le concentrazioni di emoglobina glicosilata - che si forma continuamente e irreversibilmente all'interno del globulo rosso a una velocità direttamente proporzionale alla concentrazione di glucosio libero nell'ambiente - riflettono l'andamento glicemico medio delle ultime tre o quattro settimane. L'HbA1c è diventata quindi, in alternativa agli strumenti tradizionali - glicemia e glicosuria - il "gold standard" per la valutazione del compenso metabolico e del rischio di sviluppare nel tempo le complicanze della malattia. Ancora oggi l'emoglobina glicata a valori inferiori al 7%, pur con i suoi limiti, è confermata dalle attuali raccomandazioni dell'ADA quale garante del controllo glicemico nel soggetto adulto.

Nei soggetti giovani con diabete di recente diagnosi e non affetti da complicanze cardiovascolari - considerata la maggiore aspettativa di vita - sono raccomandati valori di HbA1c ancora più bassi.

## Limiti del test

I limiti del test sono rappresentati dalla sua variabilità analitica, peraltro superata oggi grazie alla standardizzazione della metodica, e da quella biologica: patologie in grado di ridurre la vita media dei globuli rossi quali anemie emolitiche, emorragie, malattie croniche renali ed epatiche, comportano infatti una riduzione dei livelli di emoglobina glicosilata.

Al contrario, il rallentamento dell'eritropoiesi, caratteristico per esempio dell'anemia sideropenica, provoca un aumento della vita media dei globuli rossi e quindi dei valori di HbA1c. Anche i soggetti affetti da emoglobinopatia possono poi presentare risultati inattendibili nel dosaggio dell'HbA1c, sia in difetto sia in eccesso. Proprio per questo motivo le linee

**Tabella 1**

### Criteria ADA per la diagnosi di diabete

1°	Emoglobina A1c $\geq 6.5\%$ . Il test dovrebbe essere eseguito utilizzando metodiche certificate e standardizzate.*
2°	Glicemia a digiuno $\geq 126$ mg/dL. Il digiuno è definito come la mancata assunzione di calorie per almeno 8 ore.*
3°	Glicemia a due ore $\geq 200$ mg/dL durante un test da carico orale di glucosio (OGTT). Il test dovrebbe essere eseguito utilizzando un carico di glucosio equivalente a 75 grammi di glucosio anidro sciolto in acqua.*
4°	Glicemia $\geq 200$ mg/dL in un qualsiasi momento della giornata in un paziente con i classici sintomi dell'iperglicemia o crisi iperglicemiche.

\* In assenza delle manifestazioni cliniche da iperglicemia i criteri da 1 a 3 dovrebbero essere confermati con la ripetizione del test

guida raccomandano, in presenza di dette patologie, che la diagnosi di diabete sia formulata utilizzando esclusivamente i criteri "tradizionali" (valori della glicemia), che rimangono tuttora validi e attuali.

### ■ Vantaggi del test

Nonostante ciò, l'emoglobina glicata presenta alcuni innegabili vantaggi rispetto agli altri criteri diagnostici del diabete: una maggiore stabilità nel tempo e una minore sensibilità a quelle condizioni, quali patologie intercorrenti (infezioni) o stress, che sono invece in grado di determinare brusche oscillazioni della glicemia. La sua determinazione, inoltre, non richiede il digiuno dalla sera precedente, caratteristica questa che la rende più "gradita" ai pazienti, i quali si sottoporrebbero, almeno secondo gli autori del documento, più volentieri al test, aumentando così la loro adesione a eventuali programmi di screening della malattia diabetica.

### ■ Soggetti a rischio

La determinazione dell'emoglobina glicosilata è raccomandata dalle nuove linee guida ADA non soltanto per il riconoscimento dei pazienti diabetici ma anche per l'individuazione di soggetti a rischio aumentato per tale patologia. Sia l'edizione 1997 che quella 2003 delle linee guida individuava un gruppo di pazienti i cui valori di glicemia, pur non soddisfacendo i criteri diagnostici per il diabete, erano comunque troppo alti per essere considerati normali.

Le linee guida 2010 definiscono i soggetti con queste caratteristiche non più come "pre-diabetici", ma come a rischio aumentato per il diabete, introducendo in questa categoria oltre alla "alterata glicemia a digiuno" (IFG) - glicemia tra 110 e 125 mg/dL - e alla "ridotta tolleranza ai carboidrati" (IGT) - OGTT tra 140 e 199 mg/dL dopo due ore dal carico - anche un terzo gruppo di pazienti, sempre caratterizzato da un'aumentata probabilità di sviluppare in futuro il diabete e individuato da valori di emoglobina glicata compresi tra 5.7% e 6.4%.

### ■ Diabete gestazionale

Per quanto riguarda il diabete diagnosticato in gravidanza, le linee guida ADA ribadiscono l'opportunità di uno screening in tutte le donne all'inizio della gestazione, attraverso l'analisi del rischio per diabete e l'esecuzione di un OGTT in quelle a rischio elevato, secondo quelli che sono i criteri riportati nel 2004 ADA Position Statement on gestational diabetes mellitus.<sup>5</sup>

Nel documento è però anche espressa la disponibilità, alla luce dei dati epidemiologici recentemente pubblicati,<sup>6</sup> a rivedere tali criteri diagnostici o addirittura a sostituirli, in un prossimo futuro, con quelli proposti dall'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) che ha recentemente raccomandato, in tutte le donne senza una diagnosi nota di diabete, l'effettuazione alla 24<sup>a</sup>-28<sup>a</sup> settimana di gestazione di un test da carico orale di glucosio con nuovi valori di cut-off sia per il digiuno, sia per la prima e per la seconda ora.

Un ampliamento dei criteri diagnostici certamente comporterebbe un aumento della prevalenza del diabete gestazionale, il cui trattamento però - è questa la considerazione conclusiva - si tradurrebbe in una minore morbilità sia per le madri sia per i nuovi nati.

Il paragrafo sul diabete gestazionale termina con una raccomandazione secondo la quale, poiché le donne con una storia di diabete gestazionale hanno un rischio significativamente aumentato di sviluppare in seguito il diabete, è opportuno in questi soggetti uno screening mediante test da carico orale di glucosio tra la 6<sup>a</sup> e la 12<sup>a</sup> settimana dopo il parto.

### ■ Aspetti terapeutici

Le novità contenute nelle nuove linee guida non riguardano soltanto gli aspetti diagnostici, ma anche quelli terapeutici. In particolare per quel che riguarda l'uso degli antiaggreganti piastrinici sono state modificate le indicazioni, cosicché l'impiego dell'aspirina (75-162 mg/die) è raccomandato quale strategia di prevenzione primaria nei soli pazienti diabetici di tipo 1 e tipo 2 con rischio car-

diovascolare superiore al 10% a 10 anni. Rientrano in questa categoria gli uomini di età pari o superiore a 50 anni e le donne di età uguale o superiore a 60 anni, che abbiano almeno un altro fattore maggiore di rischio (storia familiare di malattia cardiovascolare, ipertensione arteriosa, fumo, dislipidemia o albuminuria).

La scelta di prescrivere un antiaggregante piastrinico in pazienti diabetici con uno o più fattori maggiori di rischio, ma di età inferiore a quelle sopra indicate, è lasciata al giudizio clinico del medico, mentre le prove disponibili non sono tanto rilevanti da giustificare la raccomandazione relativa all'utilizzo dell'ASA in pazienti diabetici giovani e senza altri fattori di rischio cardiovascolare, nei quali i modesti vantaggi della terapia antiaggregante sarebbero sopravanzati dai suoi possibili effetti avversi, il più temibile dei quali è rappresentato dal sanguinamento digestivo.

In prevenzione secondaria (soggetti con già una storia di eventi cardiovascolari) l'efficacia dell'aspirina continua invece a essere sostenuta da solide prove e pertanto il suo uso è fortemente raccomandato in soggetti diabetici di qualsiasi età, ma già affetti da malattia cardiovascolare. Nei casi di documentata allergia all'aspirina questa può essere sostituita dal clopidogrel (75 mg/die), mentre l'uso in combinazione delle due molecole (doppia antiaggregazione) è suggerito nella sindrome coronarica acuta per la durata di circa un anno dal suo esordio.

### BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes Care* 2010; 33: S4-S99.
2. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327-34.
3. Allen DW, Schroeder WA, Balog J. Observation on the chromatographic heterogeneity of normal adult and fetal human haemoglobin. *J Am Chem Soc* 1958; 80: 1624-34.
4. Koenig RJ et al. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1975; 295: 417-20.
5. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2004; 27: S88-S90.
6. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger B, Lowe L et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991-2002.